

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : **06-184186**(43)Date of publication of application : **05.07.1994**

(51)Int.Cl.

C07H 23/00**A61K 31/71****C07H 17/08**(21)Application number : **03-041832**(71)Applicant : **PLIVA PHARMACEUT & CHEM
WORKS**(22)Date of filing : **07.03.1991**(72)Inventor : **DJOKIC SLOBODAN
VAJTNER ZLATKO
KRNJEVIC HRVOJE
NEBUENKA ROPOTARU
KOLACNY-BABIC LIDIJA**

(30)Priority

Priority number : **90 455** Priority date : **07.03.1990** Priority country : **YU****(54) ANTIULCER AGENT, COMPLEXE OR CHELATE OF ANTIBIOTIC AND
PREPARATION THEREOF**

(57)Abstract:

PURPOSE: To provide a new antiulcer agent comprising antibiotics and new complexes or chelates with bivalent and/or trivalent metals, having high antibiotic activities.

CONSTITUTION: The antiulcer agent is comprised of antibiotics and complexes or chelates with bivalent and/or trivalent metals. The complexes or chelates may be obtained either by reacting antibiotics of a form of free base or salt with bivalent and/or trivalent metal salts, in a ratio of 2:1, in aq. soln. or in the mixture of water/alcohol at pH 8-11 and at room temp., or by reacting the prescribed antibiotics with metal hydroxides and/or carbonates, subsalicylates or these gels, in a ratio of 1:1 to 1:4, in an alcohol. Azithromycin is preferable as an antibiotic, and, Mg²⁺, Al³⁺, Fe³⁺, etc., are preferable as metal.

LEGAL STATUS

[Date of request for examination] 13.10.1995
[Date of sending the examiner's decision of rejection]
[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]
[Date of final disposal for application]
[Patent number] 2731636
[Date of registration] 19.12.1997
[Number of appeal against examiner's decision of rejection]
[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]
[Date of extinction of right] 19.12.2000

Copyright (C); 1998,2003 Japan Patent Office

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平6-184186

(43) 公開日 平成6年(1994)7月5日

(51) Int.Cl. ⁵	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
C 0 7 H 23/00				
A 6 1 K 31/71	A C L	8314-4C		
C 0 7 H 17/08	B			

審査請求 未請求 請求項の数24(全 7 頁)

(21) 出願番号	特願平3-41832	(71) 出願人	591045378 ブリバ・ファルマセウトスカ、ケミスカ、 プレーランベナ・イー・コツメティカ・イ ンダストリヤ・エス・ピー・オー クロアチア共和国、41000・ザグレブ、 ブリラツ・バルナ・フィリツボヴィカ、89
(22) 出願日	平成3年(1991)3月7日	(72) 発明者	スロボダン・デイオキツク ユーゴスラビア社会主義連邦共和国、ユ ー41000・ザグレブ、バントカク、59
(31) 優先権主張番号	P-455/90	(74) 代理人	弁理士 八木田 茂 (外2名)
(32) 優先日	1990年3月7日		
(33) 優先権主張国	ユーゴスラヴィア (YU)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 抗潰瘍剤、抗生物質の錯体又はキレート及びその製造方法

(57) 【要約】 (修正有)

【構成】 抗生物質、特にアジスロマイシンと2価及び／又は3価の金属（例えば、 Mg^{+2} 、 Al^{+3} 、 Fe^{+3} 、 Rh^{+3} 、 La^{+3} 、 Bi^{+3} ）との錯体又はキレートからなる抗潰瘍剤、抗生物質と2価及び／又は3価の金属との錯体又はキレート及びその製造方法。

【効果】 上記の方法により高い抗生物質活性を有する抗潰瘍剤が得られる。

1

【特許請求の範囲】

【請求項1】 抗生物質と2価及び／又は3価の金属との錯体又はキレートからなる抗潰瘍剤。

【請求項2】 抗生物質がアジスロマイシンである請求項1に記載の抗潰瘍剤。

【請求項3】 金属は Mg^{+2} 、 Al^{+3} 、 Fe^{+3} 、 Rh^{+3} 、 La^{+3} 及び Bi^{+3} から選ばれる請求項1に記載の抗潰瘍剤。

【請求項4】 アジスロマイシンと、ゲルの形の Al 、 Mg 及び Bi の塩の郡から選ばれた制酸剤とのキレートからなる請求項1に記載の抗潰瘍剤。

【請求項5】 アジスロマイシンと、ゲルの形の水酸化アルミニウム-炭酸マグネシウムとのキレートからなる請求項3に記載の抗潰瘍剤。

【請求項6】 アジスロマイシンと、ゲルの形のスクラルフェートとのキレートからなる請求項3に記載の抗潰瘍剤。

【請求項7】 アジスロマイシンと、ゲルの形のビスマ-サブサリチレートとのキレートからなる請求項3に記載の抗潰瘍剤。

【請求項8】 抗生物質と2価及び／又は3価の金属との錯体又はキレート。

【請求項9】 抗生物質が、アジスロマイシン(Z)である請求項8に記載の錯体又はキレート。

【請求項10】 金属が Mg^{+2} 、 Al^{+3} 、 Fe^{+3} 、 Rh^{+3} 、 La^{+3} 及び Bi^{+3} から選ばれる請求項8に記載の錯体又はキレート。

【請求項11】 アジスロマイシンと、ゲルの形の Al 、 Mg 及び Bi の塩から選ばれた制酸剤との錯体又はキレートである請求項8に記載の錯体又はキレート。

【請求項12】 アジスロマイシンと、ゲルの形の水酸化アルミニウム-炭酸マグネシウムとのキレートである請求項8に記載のキレート。

【請求項13】 アジスロマイシンと、ゲルの形のスクラルフェートとのキレートである請求項8に記載のキレート。

【請求項14】 アジスロマイシンと、ゲルの形のビスマ-サブサリチレートとのキレートである請求項8に記載のキレート。

【請求項15】 アジスロマイシンと Mg^{+2} との錯体である請求項8に記載の錯体。

【請求項16】 アジスロマイシンと Al^{+3} との錯体である請求項8に記載の錯体。

【請求項17】 アジスロマイシンと Fe^{+3} との錯体である請求項8に記載の錯体。

【請求項18】 アジスロマイシンと Rh^{+3} との錯体である請求項8に記載の錯体。

【請求項19】 アジスロマイシンと La^{+3} との錯体である請求項8に記載の錯体。

【請求項20】 アジスロマイシンと Bi^{+3} との錯体

2

ある請求項8に記載の錯体。

【請求項21】 アジスロマイシンと Mg^{+2} 、 Al^{+3} 、 Fe^{+3} 、 Rh^{+3} 、 La^{+3} 又は Bi^{+3} との比が1:1~1:4の錯体又はキレートである請求項8に記載の錯体又はキレート。

【請求項22】 アジスロマイシンと Mg^{+2} 、 Al^{+3} 、 Fe^{+3} 、 Rh^{+3} 、 La^{+3} 又は Bi^{+3} との比が2:1の錯体又はキレートである請求項8に記載の錯体又はキレート。

【請求項23】 遊離の塩基の形であるか又は塩の形の抗生物質と2価及び／又は3価の金属の塩とを、2:1の比率で、室温で、水溶液中又は水/アルコールの混合物中で8.0~11.0のpHで反応させるか又は前記の抗生物質と金属水酸化物及び／又は炭酸塩、サブサリチレート又はこれらのゲルとを1:1~1:4の比率で、アルコール中で反応させることを特徴とする抗生物質の錯体又はキレートの製造方法。

【請求項24】 抗生物質がアジスロマイシンである請求項23に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】 本発明は抗生物質と2価及び／又は3価の金属との錯体及びキレートからなる抗潰瘍剤(antiulcer drug)、抗生物質と2価及び／又は3価の金属との新規な錯体又はキレート及びその製造方法に関する。

【0002】

【従来の技術】 ある種の有機化合物が金属錯体及びキレートを形成することそしてそれによって、その物理化学的性質(溶解性、安定性、融点等)及び生物学的活性化合物の薬物動態学的性質(pharmacokinetics)ならびに薬力学的性質(pharmacodynamics)が変化することは知られている。

【0003】 マクロライド抗生物質、特にエリスロマイシン、すなわち、N-メチル-11-アザ-10-デオキソ-10-ジヒドロエリスロマイシンA(一般名、アジスロマイシン(azithromycin)、登録商標名"Sumamed"(PLIVA, Zagreb, ユーゴスラビア))を製造するための出発物質の Co^{+2} 錯体を形成させることは文献(BE特許第892,357号)に記載されている;しかしながら、J. Pharm. Pharmac. 18, (1966)、第727頁には、他の2価金属イオン(Cu^{+2} 、 Ca^{+2} 、 Mg^{+2} 、 Ni^{+2} 及び Zn^{+2})を使用した場合には錯体は形成されないと記載されている。これに対して、本発明者は、先に、アジスロマイシンが2価の金属と錯体を形成し、高い抗生物質活性を有する生成物を生ずることを発見した(HU特許第198,507号参照)。

【0004】 特に、 $Al-Mg$ ゲルを十二指腸潰瘍及び胃潰瘍の処置において制酸剤として施用した場合には、胃粘膜を保護した胃液のpHを4.5~5.5に保持

3

することが知られている。同様の目的で、十二指腸潰瘍及び胃潰瘍を生じさせかつ再発させる要因の一つとされている微生物であるヘリコバクター ピロリ (*Helicobacter pylori*) 及びカンピロバクター ジェジユニ (*Campylobacter jejuni*) を撲滅するために、ある種の抗生物質を使用することも知られている。ヘリコバクター ピロリは胃壁の粘膜部分に寄生すると考えられており、そのため、これを撲滅することはしばしば成功せず、その結果、潰瘍が再発すると説明されていたため、従来、種々の抗生物質を使用して潰瘍の治療を行う場合、投与量を増加させそして投与期間を増加させることが行われていた。アジスロマイシンも例外ではなかった。

【0005】

【発明が解決しようとする課題】 今般、本発明者は抗生物質と、ゲル(gel)の形の2価及び／又は3価の金属との錯体及びキレートを使用することにより、本発明の第1の要旨である、公知文献に記載されていない抗潰瘍剤が得られることを知見した。

【0006】

【課題を解決するための手段】 抗生物質と2価及び／又は3価金属との錯体及びキレートは新規物質であり、本発明の別の要旨を提供する。

【0007】 本発明の別の要旨によれば、抗生物質と2価及び／又は3価金属との錯体及びキレートを高い収率で得る方法及び潰瘍の治療に使用するための医薬製剤を得る方法が提供される。

【0008】 抗生物質としては特にアジスロマイシンが使用される。

【0009】 錯体及びキレート形成金属としては周期律表の第II族及び第III族の金属が使用され、これらは生理学的に許容される化合物を形成する。

【0010】 2価及び／又は3価金属としては、特に、 Mg^{+2} 、 Al^{+3} 、 Fe^{+3} 、 Rh^{+3} 、 La^{+3} 及び Bi^{+3} が挙げられる。

4

【0011】 アジスロマイシンの錯体及びキレートを製造する方法は、遊離の塩基の形又は塩の形、特に、塩酸塩の形の抗生物質と、 Mg^{+2} 、 Al^{+3} 、 Fe^{+3} 、 Rh^{+3} 、 La^{+3} 及び Bi^{+3} のごとき2価及び／又は3価の金属の塩、特に塩化物とを、2:1の比率で、室温で、水溶液中又は水／アルコール混合物中で8.0~11.0のpHで反応させるか、又は、上記抗生物質と、制酸剤として使用される金属水酸化物及び／又は炭酸塩、サブサリチレート(subsallylate)又はそれらのゲル、例えば、水酸化アルミニウム-炭酸マグネシウム、スクラルフェート(sucrafate)及びビスマスサブサリチレートとを1:1~1:4の比率で反応させることにより行われる。後者の方法はメタノール又はエタノールのごときアルコール中で抗生物質の塩基を用いて行うことが最も適当である。生成物は慣用の方法例えば、反応混合物から減圧下で溶剤(アルコール)を蒸発させるか又は濾過を行うことにより単離する。

【0012】 生成物を既知の方法により製剤して、顆粒、チューイング錠剤又は水性懸濁液を調製し得る。

20

【0013】 アジスロマイシンと、ゲルの形のアルミニウム又はマグネシウムとのキレート(比率1:1~1:4)又は他のゲルとのキレート(これらのゲルは制酸剤として施用される)は、ラットの胃の粘膜帯域に24時間の間、ヘリコバクター ピロリ及びカンピロバクター ジェジユニについての最少抑制及び殺菌濃度(Minimal Inhibitory and Bactericidal Concentration)の1.5~60倍の濃度で滞留することが認められた(表1及び表2参照)；従って、アジスロマイシンの錯体又はキレートからなる製剤は原料アジスロマイシンより、胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の治療に使用するのにより適している。更に、毒性試験の結果は、医薬製剤は上記活性成分の毒性に変化を生じさせないことを示した。

【0014】

【表1】

表 1

- アジスロマイシン: A1-Mgゲル (1:1)
 - アジスロマイシン: スクラルフエートゲル (1:1)
 - アジスロマイシン: ビーサブサリシレートゲル (1:1)
 を60mg、ラットに経口で (p.o.) で一回投与した場合の、ラットの胃粘液中
 のアジスロマイシンの濃度
 - アジスロマイシン (ラットに30mg経口投与) との比較-

5

(4)

[表2]

時 間	アジスロマイシン:	アジスロマイシン:	アジスロマイシン:	アジスロマイシン:
(時)	A1-Mgゲル	スクラルフエート	ビーサブサリシレート	
	$\mu\text{g}/\text{組織}1\text{g}$	$\mu\text{g}/\text{組織}1\text{g}$	$\mu\text{g}/\text{組織}1\text{g}$	$\mu\text{g}/\text{組織}1\text{g}$
5	$\bar{X} = 159.4 \pm 28.86$	$\bar{X} = 100.2 \pm 32.94$	$\bar{X} = 32.5 \pm 8.60$	$\bar{X} = 99.4 \pm 16.61$
18	$\bar{X} = 107.4 \pm 32.04$	$\bar{X} = 75.1 \pm 21.54$	$\bar{X} = 31.3 \pm 10.02$	$\bar{X} = 98.3 \pm 30.71$
24	$\bar{X} = 71.8 \pm 20.41$	$\bar{X} = 74.5 \pm 33.45$	$\bar{X} = 28.1 \pm 5.28$	$\bar{X} = 1.3 \pm 0.08$
32	$\bar{X} = 7.9 \pm 2.88$	$\bar{X} = 38.6 \pm 7.53$	$\bar{X} = 21.1 \pm 3.90$	$\bar{X} = 0$

6

特開平6-184186

表 2

- アジスロマイシン: A1-Mgゲル (1:1)
- アジスロマイシン: スクラルフエートゲル (1:1)
- アジスロマイシン: ビーサブサリシレートゲル (1:1)

を60mg、ラットに経口で (p.o.) で一回投与した場合の、ラットの十二指腸粘膜中のアジスロマイシンの濃度

- アジスロマイシン (ラットに30mg経口投与) との比較 -

時 間 (時)	アジスロマイシン: A1-Mgゲル	アジスロマイシン: スクラルフエート	アジスロマイシン: ビーサブサリシレート	アジスロマイシン
	$\mu\text{g}/\text{組織}1\text{g}$	$\mu\text{g}/\text{組織}1\text{g}$	$\mu\text{g}/\text{組織}1\text{g}$	$\mu\text{g}/\text{組織}1\text{g}$
5	$\bar{X}=90.0 \pm 14.78$	$\bar{X}=98.1 \pm 14.17$	$\bar{X}=78.8 \pm 20.77$	$\bar{X}=103.5 \pm 7.35$
18	$\bar{X}=91.8 \pm 13.46$	$\bar{X}=82.8 \pm 27.11$	$\bar{X}=82.2 \pm 20.55$	$\bar{X}=86.1 \pm 33.45$
24	$\bar{X}=74.3 \pm 29.00$	$\bar{X}=55.8 \pm 17.04$	$\bar{X}=40.5 \pm 13.33$	$\bar{X}=0$
32	$\bar{X}=7.6 \pm 1.07$	$\bar{X}=35.6 \pm 18.87$	$\bar{X}=42.4 \pm 11.25$	$\bar{X}=0$

【0016】

【実施例】本発明の実施例を以下に示す。

【0017】実施例1

95%エタノール中のアジスロマイシンの溶液50ml (0.02モル) 中に0.067gの AlCl_3 を溶解し (Al^{3+} について0.01M溶液) ついで0.1N NaOH でpH値を8.6に調整した後、反応混合物を窒素流中で室温で1時間攪拌した。30mlの水を添加し

た後、反応混合物を減圧下で蒸発させてその容量を約半分にしつつ2時間攪拌しかつ0.1N NaOH を用いてpHを8.9の一定の値に保持した。白色沈澱を吸引濾過し、10mlの水で3回洗浄しつつ乾燥して、0.68gの生成物 (収率89.0%) を得た。融点125~128℃。

【0018】分析値: A1 (原子吸光分光法):
理論値: 1.77%

実測値: 1.73%

活性度: 852E/mg, サルシナ ルテア (*Sarcina lutea*) ATCC

9341

実施例2

AlCl₃の代りに、0.136gのFeCl₃・6H₂Oを添加したこと及びpHを9.0に保持したこと以外、実施例1と同様の方法を行って、0.72gの明灰色生成物(収率92.5g), 融点130~133℃を得た。

【0019】分析値: Fe (原子吸光分光法):

理論値: 3.59%

実測値: 3.71%

活性度: 840E/mg, サルシナ ルテア ATCC 9341

実施例3

0.750gのアジスロマイシンを100mlフラスコに装入しついで1NHC1を添加しながら50mlの水に溶解させた(pH約6.0)。ついで0.136gのFeCl₃・6H₂Oを添加しついで攪拌しながら0.1NNaOHによりpHを徐々に8.9に調整した。反応混合物を一定のpH値で2時間攪拌しついで明灰色生成物を吸引濾過し、10mlの水で3回洗浄しついで乾燥した。0.70gの生成物が得られた(収率89.9%)。この生成物の分析値は実施例2と同一であった。

【0020】実施例4

AlCl₃の代りに、0.132gのRhCl₃・3H₂Oを添加したこと以外、実施例1と同一の方法を行って、0.67gの明灰色生成物(収率83.6%); 融点120~123℃を得た。

【0021】分析値: Rh (ポーラログラフィー法; 1Mピリジン-1MKCl):

E_{1/2}: =0.40V; SCE (飽和カロメル電極)

理論値: 6.42%

実測値: 6.15%

活性度: 834E/mg, サルシナ ルテア ATCC 9341

実施例5

AlCl₃の代りに、0.186gのLaCl₃・7H₂Oを添加したこと及びpHを9.2に保持したこと以外、実施例1と同様の方法を行って、0.66gの白色生成物(収率80.5%); 融点118~122℃を得た。

【0022】分析値: La (原子吸光分光法):

理論値: 8.47%

実測値: 8.10%

活性度: 830E/mg, サルシナ ルテア ATCC 9341

実施例6

AlCl₃の代りに、0.158gのBiCl₃を添加

したこと以外、実施例1と同様の方法を行って、0.70gの生成物(収率82.0%)を得た。

【0023】分析値: Bi (原子吸光分光法):

理論値: 12.25%

実測値: 12.00%

活性度: 812E/mg, サルシナ ルテア ATCC 9341

実施例7

FeCl₃の代りに、0.102gのMgCl₂・6H₂Oを添加したこと及びpHを8.6に保持したこと以外、実施例3に述べたと同一の方法を行って、0.55gの白色生成物(収率75.0%)を得た。

【0024】分析値: Mg (原子吸光分光法):

理論値: 1.22%

実測値: 1.54%

活性度: 850E/mg, サルシナ ルテア ATCC 9341

実施例8

5.0gのアジスロマイシンを100mlフラスコに装入し、50mlのメタノールに溶解した。5.0gの水酸化アルミニウム-炭酸マグネシウムゲルを添加した後、反応混合物を窒素流下で2時間攪拌した。ついで懸濁液を減圧下で蒸発、乾固させついで生成物(9.5g)を風乾した。

【0025】活性度: 430E/mg, サルシナ ルテア ATCC 9341

実施例9

5.0gの水酸化アルミニウム-炭酸マグネシウムゲルの代りに、10.0gの上記ゲルを使用したこと及びメタノールの代りに100mlの95%エタノールを使用したこと以外、実施例8と同様の方法を行って、14.3gの生成物を得た。

【0026】活性度: 295E/mg, サルシナ ルテア ATCC 9341

実施例10

5.0gの水酸化アルミニウム-炭酸マグネシウムゲルの代りに、20.0gの上記ゲルを使用したこと以外、実施例8と同様の方法を行って、23.5gの生成物を得た。

【0027】活性度: 160E/mg, サルシナ ルテア ATCC 9341

実施例11

水酸化アルミニウム-炭酸マグネシウムの代りに、5.0gのスクラルフェートを使用したこと以外、実施例8と同様の方法を行って、9.5gの生成物を得た。

【0028】活性度: 435E/mg, サルシナ ルテア ATCC 9341

実施例12

水酸化アルミニウム-炭酸マグネシウムゲルの代りに、5.0gのビスマスサブサリチレートを使用したこと以

外、実施例8と同様の方法を行って、9.3gの生成物を得た。

【0029】活性度：420E/mg, サルシナ ルテ
ア ATCC 9341

フロントページの続き

(72)発明者 ツラトコ・ヴァイトナー
ユーゴスラビア社会主義連邦共和国、ユ
ー41000・ザグレブ、ヴィエナツク・エ
イ、グラムスシヤ 1/15

(72)発明者 ルボイエ・クルニエヴィツク
ユーゴスラビア社会主義連邦共和国、ユ
ー41000・ザグレブ、フライバノヴァ・
10/111

(72)発明者 ネヴェンカ・ロボタル
ユーゴスラビア社会主義連邦共和国、ユ
ー41000・ザグレブ、スプリノヴ・プリ
イエグ、116

(72)発明者 リディヤ・コカクニイーバビツク
ユーゴスラビア社会主義連邦共和国、ユ
ー41000・ザグレブ、ヤグニーディエ、
3